

## **Отзыв**

**на автореферат диссертации Н.А. Гуровой**

**«Производные бензимидазолов - новый класс кардиопротекторных средств», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология**

В настоящее время доказано, что развитие и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, а также появление осложнений, в том числе жизнеугрожающих, во многом обусловлены процессами ремоделирования сердца. Такие виды ремоделирования как морфологическое, связанное с фиброзом сердца, а также электрофизиологическое, возникающее у пациентов со стойкой желудочковой тахикардией способствуют нарушению гемодинамики и развитию декомпенсации сердечно-сосудистой деятельности.

Известны патофизиологические механизмы данного процесса на системном, органном, молекулярном уровнях, определены возможные мишени (ионные каналы, ферменты, обменники ионов и другие факторы, нарушения со стороны которых приводят к ремоделированию структур миокарда) для воздействия лекарственных препаратов. Так, роль 1 изоформы натрий-водородного обменника связана с участием в развитии «кальциевого парадокса», а фосфодиэстеразы (ФДЭ) кардиомиоцитов - с влиянием на цитоскелет и сократительные волокна. Всё это даёт основание предполагать, что соединения, действующие на данные процессы в кардиомиоцитах, могут оказывать кардиопротективное действие. Такими свойствами как влияние на трансмембранные ионные токи и  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -обменник, активность ФДЭ, обладают производные бензимидазола. На сегодняшний день, лекарственных средств, имеющих описанный механизм действия, и тем самым

замедляющих процессы ремоделирования сердца и нормализующих геометрию сердца, в арсенале кардиологов нет.

С этих позиций диссертационное исследование Гуровой Н.А., посвящённое проведению направленного поиска веществ, оказывающих кардиопротекторное действие, среди новых производных конденсированных и неконденсированных бензимидазолов, обладающих NHE-ингибирующими, антифосфодиэстеразными свойствами и блокирующими трансмембранные ионные токи, является безусловно актуальным.

Исследование, проведённое автором в рамках диссертации, имеет большое значение для совершенствования фармакотерапевтических подходов к профилактике и лечению ССЗ и отличается научной новизной. Гуровой Н.А. впервые была сформирована база производных бензимидазола, ингибирующих NHE-1, влияющих на рефрактерность изолированных предсердий крыс и сократительную активность изолированных предсердий крыс у соединений с антифосфодиэстеразной активностью. Значимые признаки высокого уровня NHE-ингибирующего и антифибрилляторного эффектов, выявленные *in silico*, используются для направленного синтеза и поиска новых высокоактивных соединений.

Автором были проведены расширенные фармакологические исследования *in vivo*, в результате которых были обнаружены новые фармакологические свойства изучаемых веществ. Так, соединение РУ-1355 с выраженной NHE-ингибирующей активностью, продемонстрировало выраженные противоишемические и антиремоделирующие свойства; амфедазол показал, выраженные антифибрилляторные и антиремоделирующие эффекты; а соединения РУ-539 с антифосфодиэстеразной активностью, способствовало повышению сократительной активности и функциональных резервов миокарда. Полученные данные безусловно имеют важное значение для создания новых лекарственных средств с кардиопротекторной активностью, для чего

необходимо проведение дальнейших расширенных доклинических исследований.

Высокая степень достоверности полученных результатов подтверждается достаточным объемом экспериментального материала, использованием современных высокоинформативных методов.

Выводы, которые делает автор, полностью соответствуют поставленным задачам. Личный вклад автора не вызывает сомнений. Особое внимание обращает на себя значительное количество экспериментальных моделей представленных в диссертационной работе.

На основании изложенного можно сделать заключение, что материалы, отраженные в автореферате диссертации Гуровой Наталии Алексеевны «Производные бензимидазолов - новый класс кардиопротекторных средств», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология, выполненной в ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации под руководством Академика РАН, Заслуженного деятеля науки РФ, доктора медицинских наук, профессора Спасова Александра Алексеевича, является законченной научно-исследовательской работой и соответствует требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней (Постановление Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г., №842).

Заведующий кафедрой фармакологии №1  
с курсом клинической фармакологии  
Башкирского государственного  
медицинского университета,  
З.д.н. РФ и РБ, д.м.н., профессор,

Е.К. Алехин

Подпись д.м.н., профессора Е.К.Алехина  
заверяю:

Адрес: 450000, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Пушкина 96/98  
Телефон: 8 (347) 276-10-98; e-mail: [pharmacology1@bsmu.yandex.ru](mailto:pharmacology1@bsmu.yandex.ru)